

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

314

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 2 mai 1900, à 1 heure

Par PAUL ROULLIN

Né à Ernée (Mayenne) le 26 octobre 1873.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE

Président : M. POTAIN, professeur.

*Juges : { MM. JOFFROY, professeur.
GILLES DE LA TOURETTE et TEISSIER, agrégés.*

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties
de l'enseignement médical*

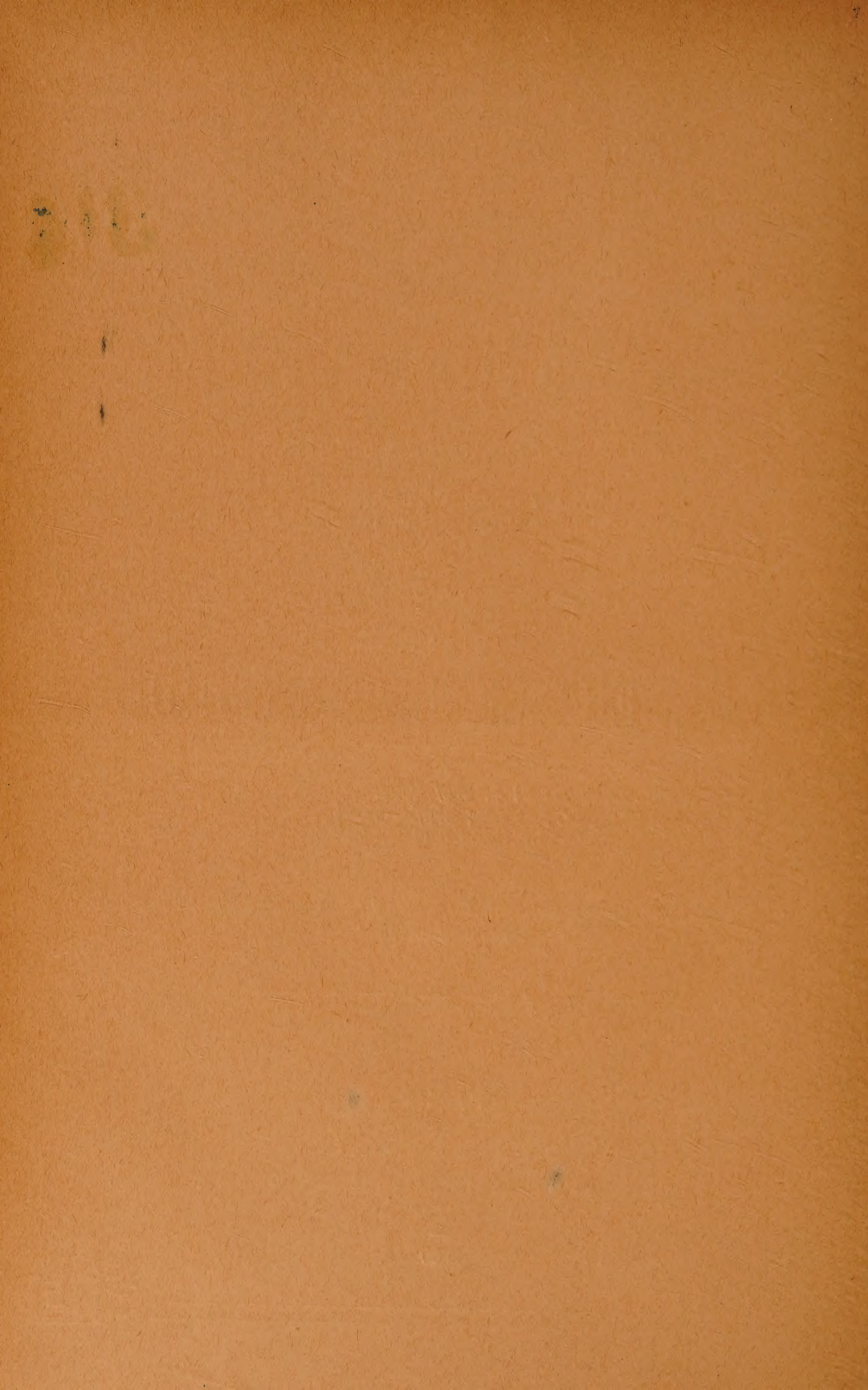
PARIS

JOUBE ET BOYER

IMPRIMEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1900



314

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 2 mai 1900, à 1 heure

Par PAUL ROULLIN

Né à Ernée (Mayenne) le 26 octobre 1873.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

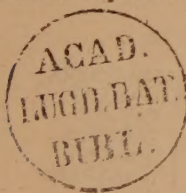
DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE

Président : M. POTAIN, professeur.

Juges : { MM. JOFFROY, professeur.

GILLES DE LA TOURETTE et TEISSIER, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.



PARIS

JOUBE ET BOYER

IMPRIMEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTHIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.	HUTINEL.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE
Histologie.	CORNIL.
Opérations et appareils	MATIAS DUVAL
Matière médicale et pharmacologie.	TERRIER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale.	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée	N.....
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale.	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY.
	GRANCHER.
Maladie des enfants.	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux.	RAYMOND.
	BERGER.
Clinique chirurgicale.	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.	PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchements.	BUDIN.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD.	DESGREZ	LEJARS	THIROLOIX
ALBARRAN.	DUPRÉ	LEPAGE	THOINOT
ANDRÉ	FAURE	MARFAN	VAQUEZ
BONNAIRE	GAUCHER	MAUCLAIRE	VARNIER
BROCA (Aug.)	GILLES DE LA	MENETRIER	WALLICH
BROCA (André).	TOURETTE	MERY	WALTHER
CHARRIN	HARTMANN	ROGER	WIDAL
CHASSEVANT	LANGLOIS	SEBILEAU	WURTZ
DELBET	LAUNOIS	TEISSIER	
	LEGUEU	THIERY	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE BIEN-AIMÉE

Faible témoignage de reconnaissance et d'amour filial

A MES PARENTS. A MES AMIS

dégénérescence pouvait être produite expérimentalement chez les animaux dans des conditions qui se rapprochent de celles que la clinique et l'anatomie pathologique nous ont fait rencontrer chez l'homme. Mais aux dépens de quels éléments anatomiques se fait cette dégénérescence ?

Actuellement presque tous les auteurs sont unanimes à penser que ce processus résulte plutôt d'une infiltration que d'une dégénérescence cellulaire proprement dite. Les éléments figurés du sang seraient pour beaucoup d'entre eux le point de départ de l'amyloïde. C'est ainsi que Czerny après avoir provoqué chez le chien par l'essence de thérébentine et le nitrate d'argent, une suppuration chronique suivie de dégénérescence amyloïde, trouva deux ou trois jours après l'injection, dans le pus et dans le sang de l'animal de nombreux leucocytes présentant la réaction de l'amyloïde. En nous fondant sur ces données nous avons pensé à rechercher ces mêmes réactions dans le sang des malades profondément débilités et cachectiques. Les tuberculeux arrivés au terme de leur maladie, les vieux coxalgiques, les cancéreux cachectiques, les malades porteurs de vastes suppurations osseuses dont le début remontait à une date éloignée, en un mot tous ceux chez lesquels on rencontre ordinairement à l'autopsie la dégénérescence amyloïde des organes, ont

été l'objet de ces recherches. Nous avons étudié chez eux, s'il nous serait possible de rencontrer dans les globules blancs du sang la coloration de l'amyloïde. Toutefois le résultat de ces recherches n'est pas assez positif pour que nous puissions nous en servir.

Nous ne voudrions pas cependant aller aussi loin qu'Obrzut qui dans un travail récent, nie avoir jamais rencontré de coloration caractéristique de l'amyloïde dans les globules blancs, mais ce dernier auteur dans son travail attribue la plus grande part dans la formation de l'amyloïde au globule rouge. Pour cet observateur, on pourrait assister pour ainsi dire phase par phase à la transformation du globule rouge en substance amyloïde, quand ceux-ci présentent certaines conditions d'immobilisation et de viscosité. Ces conclusions sembleraient pouvoir être rapprochées d'un autre fait que nous avons observé. Au cours de cette étude nous ferons connaître la facilité avec laquelle on provoque expérimentalement la dégénérescence amyloïde à l'aide du *tartre stibié*, et d'autre part on connaît l'action dépressive de cette substance sur la circulation et sur le système nerveux qui la régit. Y-a-t-il un rapport ? Nous ne pouvons que le supposer mais ce que nous pouvons affirmer, c'est que l'injection de tartre stibié ayant provoqué chez notre lapin des ulcérations hémorrhagiques nous avons trouvé à leur niveau la réaction spé-

ciale à l'amyloïde. Ces résultats se rapprochent donc bien de ceux de Pétrone qui trouva la dégénérescence amyloïde dans les infarctus hémorrhagiques et de ceux d'Obrzut qui a assisté à la transformation du globule rouge en substance amyloïde.

Aussi après un rapide historique de la question au double point de vue des procédés histochimiques que la décèlent et de l'expérimentation qui la provoque, nous passerons en revue les différentes théories émises sur la pathogénie de l'amyloïde. Ce sera l'objet de nos deux premiers chapitres.

Ces théories nous amèneront tout naturellement à faire connaître le résultat de la recherche de l'amyloïde dans le sang des cachectiques.

Enfin dans un dernier chapitre nous soulevant des difficultés que nous avons rencontrées au cours de ces recherches nous étudierons les causes d'erreur qui auraient pu les fausser et nous montrerons que les réactifs colorants que nous possédons, quoique très sensibles, peuvent eux-mêmes être une cause d'erreur.

Mais avant d'entrer en matière nous ne pouvons résister au désir de témoigner publiquement à notre mère bien-aimée toute l'expression de notre reconnaissance et de notre plus sincère affection.

Nous nous faisons un devoir de remercier tous nos maîtres de la Faculté Libre de Lille

près desquels nous avons passé les premières années de notre vie d'étude. Ce sont eux qui nous ont fait franchir les difficultés du début des sciences médicales et nous ont préparé à recevoir les savantes leçons de nos maîtres de Paris.

A notre ami le Dr Lefas nous devons un témoignage de gratitude tout particulier. Nous avons été heureux, après de nombreuses années passées ensemble au collège de le retrouver à Paris dans la phalange brillante de l'internat des hôpitaux. C'est lui qui nous a suggéré la pensée d'entreprendre ces recherches. Il nous a continuellement aidé de ses conseils et nous a permis de mener ce travail à bonne fin.

M. le Professeur Potain a bien voulu accepter la présidence de notre thèse. Sensible au grand honneur qu'il nous fait, nous le prions d'agréer nos plus sincères remerciements.

CHAPITRE I

Historique.

I. — *Historique de la Dégénérescence amyloïde en général. Procédés de recherche.*

C'est à Rokytansky (1) que tous les auteurs sont unanimes à reconnaître la priorité de la découverte de la dégénérescence amyloïde qu'il nommait dégénérescence lardacée (*speckentartung*).

En 1853 Meckel, sous le nom de dégénérescence cireuse, et Virchow, sous le nom de dégénérescence amyloïde, trouvèrent simultanément une réaction spéciale caractéristique. Ils remarquèrent que le séjour de l'organe malade dans un milieu iodé donnait aux parties dégénérées une teinte brun acajou, virant au bleu verdâtre par l'addition d'acide sulfurique étendu.

Actuellement voici la façon dont on recherche la dégénérescence amyloïde par le *procédé de l'iode* : Les coupes des viscères, ou les frotties sont placées pendant dix minutes ou un quart

1. *Handbuch der path. Anat.* T. III, 1842.

d'heure soit dans le liquide de Gram-Lugol ainsi composé :

Iode.	1 gr.
Iodure de potassium.	2 gr.
Eau.	300 gr.

ou encore dans une solution étendue de gomme arabique renfermant dissoute dans l'iodure une quantité d'iode donnant à la solution une teneur analogue au liquide précédent (*procédé d'Ehrlich*). On voit alors sur un fond jaune clair les parties dégénérées colorées en rouge brun. Si on fait alors agir une solution aqueuse à 1 pour 15 d'acide sulfurique, ces régions, et elles seules, virent au bleu verdâtre.

A la place d'acide sulfurique, on peut employer l'acide acétique, azotique, chlorhydrique ou encore une solution de chlorure de zinc,

En 1859 Schmidt (1) et Kekulé (2) démontrèrent que la substance amyloïde n'a qu'une analogie apparente avec la substance amylacée, mais qu'il s'agissait toutefois d'un composé de nature quaternaire analogue aux albuminoïdes.

Kühne (3) et Budueff ont depuis vérifié les résultats précédents, et en France Lambeling (4) est arrivé aux mêmes conclusions.

1. *Annal. de Ch. et Pharmacie*, Bd. CX, 1859.

2. *Virch. Archiv. Ad. XVI*, 1859, p. 50.

3. *Virchow's Archives*, 1865.

4. *Soc. Biol.*, 1888.

Citons comme travaux plus récents ceux de Hayem, Straus, Friedreich. Kyber, Grainger, Stewart.

Nous insisterons sur un mémoire de M. Cornil paru en 1875 (1) et dans lequel sont étudiées les réactions principales autres que la réaction iodée et caractérisant la dégénérescence amyloïde,

Si l'on place en effet, les coupes dans une solution de violet de Paris ou de violet de méthyle, elles prennent rapidement une coloration violette diffuse et intense : si on décolore jusqu'à un certain degré par une solution étendue d'acide acétique (2) on voit que les parties dégénérées prennent une coloration variant du rouge rubis au rouge vineux alors que les autres régions restent violet pâle (*procédé de Küssmaul*).

Si l'on fait agir de la même façon le violet d'iode (*procédé de Jurgens*) on obtient le même résultat. L'emploi du vert d'iode (*procédé de Stilling*) ou du vert de méthyle (*procédé de Hershl et Kurschmann*) donne à la substance amyloïde une coloration bleue, les régions saines restant colorées en vert. Enfin la *safranine* possède la propriété de donner aux parties dé-

1. *Arch. de Physiol.*, 1875, p. 671.

2. Le lavage dans la solution acétique n'est pas indispensable.

généreées une teinte orangé, le reste de la coupe étant coloré en rouge.

Dans une revue générale de G. Wickmann (1) on trouve décrite une méthode qui paraît donner de bons résultats. *Le procédé de Birch-Hirschfeld* consiste à colorer les coupes d'abord dans la solution suivante :

Brun de Bismarck.	2 gr.
Alcool à 70°.	100 gr.

puis ensuite dans une seconde solution ainsi composée :

Violet de gentiane.	2 gr.
Eau	100 gr.

On décolore ensuite par l'acide acétique étendu, jusqu'à disparition de la teinte violette. Les noyaux des cellules restent colorés en brun, la substance amyloïde est rouge, le reste de la préparation n'est pas coloré : les préparations ne se conservent pas.

Tout récemment Obrzut (2) frappé de certains inconvénients de la méthode au violet de méthyle a employé le procédé suivant : coloration pendant 15 à 20 minutes à la *safranine* aqueuse concentrée, lavage à l'eau puis à l'alcool renfermant des traces d'acide chlorhydrique, ensui-

1. Ziegler's *Beitrag zur path. Anal. und Zur Allg. Path.* 1893.

2. *Arch. de Méd., Expérim. et d'Anat. Path.*, mars 1909, n. 2, p. 203.

te à l'alcool absolu. Les coupes sont portées ensuite dans un mélange d'acide picrique et de nigrosine (de Gubler, Leipzig) où elles restent pendant quelques minutes : enfin elles sont lavées à l'eau et à l'alcool puis montées au xylol-damar. Les couleurs de ces préparations sont des plus variées : les noyaux sont rouges, le protoplasma cellulaire brun jaunâtre, les fibres conjonctives bleues, les fibres élastiques bleu très foncé, la fibrine fibrillaire, bleu verdâtre : la fibrine homogène et la substance amyloïde prennent une belle couleur bleu clair. Les globules rouges du sang prennent une coloration différente suivant que la préparation est durcie au liquide de Flemming ou à la formaline : dans le premier cas ils sont jaune verdâtre, dans le second ils ont une coloration vert jaunâtre très clair.

Peu après les premières études concernant la dégénérescence amyloïde Recklinghausen trouva la dégénérescence hyaline.

Rappelons ici le procédé employé pour la déceler : on plonge les coupes dans la solution suivante :

Solution alcoolique saturée :

Kristal violet. 9 parties.
Carbonate d'ammoniaque à 10/0. 1 partie.

pendant cinq à quinze minutes, puis dans une solution saturée de Fluorescine dans l'al-

cool absolu jusqu'à disparition de la teinte violette. Les parties hyalines sont en rouge brun, le reste en violet bleu pâle (procédé de Kühne).

On ne tarda pas à soupçonner la parenté de la dégénérescence hyaline et de la dégénérescence amyloïde. Leyden (1) conclut de ses expériences que l'hyaline constitue le premier stade d'une même lésion. Ziegler (2) n'est pas éloigné de partager cette opinion. Grigorjeff (3) admet également le stade hyalin précédant la dégénérescence amyloïde.

II. — *Dégénérescence amyloïde expérimentale.*

Depuis un certain nombre d'années les auteurs se sont appliqués à reproduire expérimentalement la dégénérescence amyloïde. Birsch-Hirschfeld (4) est un des premiers qui observa la lésion chez un lapin mort à la suite d'une suppuration du tissu cellulaire sous-cutané ayant duré six semaines et provenant d'une injection de pus de carie osseuse.

Les inoculations de culture de bacille pyocyanique montrèrent à MM. Bouchard et Char-

1. *Soc. de Méd. int. de Berlin*, 1887.

2. *Anat. Path.* 6^e édit. Allemande, 1899.

3. *Ziegler's Beilage z. path. anat.* XVIII, p. 37.

4. *Lehrb. d. patholog. anatom.* 1., 1882.

rin (1) chez deux lapins ayant survécu respectivement un an et un mois, des lésions d'amyloïde. D'autres microbes ont donné des résultats positifs : ce sont *le bacille subtilis* et divers microbes de la putréfaction (Condorelli-Mangori) (2), (Nowak) (3) *le proteus vulgaris* (Gouget), *la bactériodie charbonneuse* (Friesch) (4), *le bacille tuberculeux* (Bouchard et Charrin).

Le staphylocoque a donné également des résultats positifs à Nowak à Krawkow (5) Maximoff (6), Sczegolew (7), Petrone (8), Davidsohn (9).

Le streptocoque et le coli-bacille ont échoué entre les mains du premier de ces auteurs.

Il semble que les toxines microbiennes donnent plus rarement des résultats positifs : c'est ainsi qu'avec les cultures filtrées de staphylocoque Gianturco (10), Krawkow, Petrone, n'ont pas réussi : de même Nowak avec la tuberculine : cependant avec d'autres cultures filtrées

1. *Soc. de Biologie*, 13 octobre 1888.

2. *Atti dell'Accademia Gioenia di Catania*. Vol VI, 4^e série.

3. *Arch. f. path. Anat.* CLII, 1.

4. *Sitzungsber. d. Wien. Akad.* LXXVI, B. III, juli 1877, p. 109.

5. *Arch. de Méd. expérim.* N° 1, janv. 1896. p. 106 et N° 2 mars 1896 p. 244.

6. *Arch. russes de Path.*, janvier 1896.

7. *Arch. russes de Path.*, avril 1896.

8. *Arch. de Méd. expérim.*, n° 5, septembre 1898, p. 682.

9. *Arch. f. path. anat.* CL-1.

10. *Giornale dell'associazione... etc. di Napoli*, 1892, n° 4.

ce dernier auteur a réussi (pyocyanique, microbes de la putréfaction) (1).

Lubarsch (2) se servant de cultures filtrées de staphylocoques a réussi également.

Si nous passons maintenant aux agents autres que les agents microbiens, nous voyons signalés comme pouvant déterminer la dégénérescence amyloïde expérimentale, l'essence de thérébentine (Lubarsch) Sczegolew, Czerny (3).

Schepilewsky (4) est arrivé à déterminer la même dégénérescence au moyen des substances les plus variées : citons parini les principales employées par l'auteur, le lab-ferment, la pancréatine et la papayotine stérilisés par l'alcool absolu.

Nous-même ayant traité deux lapins par injections sous-cutanées de tartre stibié en vue d'étudier les lésions des divers viscères, avons observé chez l'un d'eux une dégénérescence amyloïde totale du foie et de la muqueuse de l'estomac. Voici du reste cette expérience résu-
mée :

1. L'espèce animale a assurément son importance : nous reviendrons sur ce sujet.

2. *Arch. f. path. anat.* Cl-3. La dégénérescence hyaline coexistait parfois.

3. *Arch. f. exp. Path. et Pharm.*, 31 B. 1893, p. 209. Krawkow objecte que dans ce cas il s'agit d'infection secondaire.

4. *Centralblatt für Bakteriologie*, 1899, Vol. XXV n° 24, p. 849.

EXPÉRIENCE I

Injection de tartre stibié. Dégénérescence amyloïde du foie et de la muqueuse de l'estomac.

Un lapin adulte reçoit le 11 avril 1898 une injection hypodermique de un centimètre cube d'eau stérilisée renfermant un milligramme de tartre stibié ; les jours suivants on pratique une injection identique.

Le 17 avril on pratique deux injections au lieu d'une ; de même les jours suivants.

La température de l'animal, normale au début (39°,5) baisse à 38°,2, le 18 avril, à 37° le 30 et à 36° le 21 du même mois.

La respiration se ralentit graduellement à partir du septième jour des injections.

Diarrhée.

Le lapin meurt le 11 avril ; il a donc survécu 10 jours seulement et reçu pendant ce temps un peu moins de deux centigrammes de tartre stibié.

A l'autopsie on constate que le cœur renferme des caillots fibrino-cruoriques ; la vessie est distendue et pleine d'urine ; les poumons sont fortement congestionnés. Au niveau de la région pré-pylorique de l'estomac, on trouve trois ulcérations arrondies, à fond brunâtre, de la di-

mension en surface d'un grain de chenevis. Ces ulcérations sont entourées d'un liseré muqueux brun grisâtre.

Le foie ne paraît pas hypertrophié, mais la coupe est sèche et décolorée.

Les organes sont placés immédiatement dans le liquide de Muller.

A l'examen histologique on constate que les ulcérations sont des types d'ulcération hémorrhagiques avec nécrose, mais la muqueuse et la sous-muqueuse ne prennent pas les colorants : ces régions donnent, après action du violet de méthyle, une coloration rose rougeâtre.

Les coupes du foie montrent qu'aucune cellule ne prend les réactifs colorants pas plus que les parois de la vésicule biliaire ; par le violet de méthyle ces coupes sont teintées en rouge lie de vin.

Dans aucun des organes du second lapin que nous avons mis en expérience, et qui survécut plus longtemps on ne trouva semblable dégénérescence. Les fragments d'organe conservés de la même façon ne donnaient aucune réaction et ne présentaient aucune particularité sauf une large ulcération analogue à celle du lapin n° 1, ayant le même siège mais ne se colorant pas par le violet de méthyle.

EXPÉRIENCE II

Un cobaye mâle adulte reçoit le 3 octobre 1898 une injection hypodermique de 1 centimètre cube d'une solution à 1/100 de tartre stibié dans du sérum de cheval normal.

Cette injection est continuée les jours suivants jusqu'au 18 octobre.

L'animal ne présente aucun trouble fonctionnel. Température normale. Pas de diarrhée.

Sacrifié par chloroformisation, le 19 octobre on ne constate rien de spécial à l'œil nu.

A l'examen histologique en employant le procédé du violet de méthyle on constate quelques ilots de dégénérescence amyloïde au niveau du rein et du foie qui prennent par les réactifs une teinte rosée.

Au niveau de l'estomac la même teinte se rencontre au niveau de quelques glandes mais pas de traces d'ulcérations hémorragiques.

Rien de spécial au niveau du myocarde.

La rate n'a pas été examinée.

EXPÉRIENCE III

Un cobaye mâle adulte et bien portant reçoit dans l'intervalle d'un mois à dater du 3 octobre 1898 une vingtaine d'injections hypodermiques d'un centimètre cube d'une solution aqueuse à 1/100 de tartre stibié.

Pas de troubles fonctionnels durant la période d'observation.

L'autopsie de l'animal faite le 3 novembre 1898 ne montre rien d'appréciable à l'œil nu.

L'examen histologique des coupes par le violet de méthyle montre une teinte rouge rosée au niveau de plusieurs préparations du myocarde.

Au niveau du rein un grand nombre de glomérules sont atteints et donnent les teintes de l'amyloïde par le violet de méthyle et la gomme iodée.

Le foie présente quelques points limités de dégénérescence.

La rate n'a pas été examinée.

Nous ne pouvons terminer le compte-rendu de ces expériences sans faire remarquer la résistance du cobaye vis-à-vis de l'action du tartre stibié comparativement à celle du lapin.

En second lieu nous n'avons jamais rencontré chez le cobaye d'ulcérations analogues à celles que nous avons signalées chez le lapin.

CHAPITRE II

Théories Pathogéniques.

On ne peut nier l'existence de la dégénérescence amyloïde telle qu'on la rencontre au cours de certaines autopsies. Les organes ont souvent un aspect spécial qui peut déjà à l'œil nu faire porter le diagnostic : ils présentent un aspect cireux, sec et luisant, de pâleur exsangue, que tous les auteurs ont remarqué en y appliquant des qualificatifs variés. Examinés histologiquement, *quelque méthode que l'on emploie pour la coloration des fragments d'organes*, on constate un aspect spécial des lésions qui sont à ce point caractérisées que sans réactifs spéciaux, on peut déjà affirmer l'existence d'une dégénérescence amyloïde.

Tout d'abord, lorsque la dégénérescence amyloïde est peu étendue, il est rare que ce ne soit pas les vaisseaux sanguins, notamment les artérioles qui présentent le maximum d'altération. Dans la partie interne de la couche moyenne de ces artères, on voit des blocs réfringents soulevant irrégulièrement la tunique interne et dont l'aspect est presque pathognomonique.

Si les éléments cellulaires sont frappés, c'est en général en masse, les noyaux ne se colorent plus, se fusionnent et se transforment en une substance réfringente dans laquelle les réactifs micro-chimiques colorent encore assez souvent quelques rares éléments conjonctifs.

Le plus souvent il n'existe concurremment ni dégénérescence pigmentaire ou graisseuse (1), bien que, en ce qui concerne tout au moins le foie, Cornil et Ranvier (2) signalent la fréquence de la dégénérescence graisseuse coexistant avec la dégénérescence amyloïde.

Quelle est la pathogénie de ce mode curieux de dégénérescence ? On pourrait penser que les poisons encore inconnus qui ont le privilège de produire cette altération agissent directement sur les éléments cellulaires qu'ils frappent de mort (Rudnew, Kyber) : dans ce cas la dégénérescence amyloïde serait une nécrose albuminoïde voisine de la nécrose de coagulation ou de la nécrose vitreuse. Mais cette théorie doit être écartée pour les raisons suivantes : tout d'abord les nécroses citées précédemment ne donnent aucunement les réactions micro-chimiques que nous avons énumérées au début de cette étude.

Ensuite si la théorie précédente était vraie, on devrait observer cette nécrose amyloïde dans les

1. Coyne. *Traité élém. d'Anat. Path.* 1894, p. 578.

2. *Histo. Path.* T. II, 1884, p. 448.

affections ou intoxications aiguës, telles par exemple, le choléra, la fièvre jaune, la fièvre typhoïde, etc... qui sont de toutes les affections, celles dans lesquelles on rencontre le plus souvent le processus nécrotique.

Du reste cette action directe des poisons sur les tissus pour provoquer la dégénérescence amyloïde, peut être réfutée expérimentalement.

Ayant réussi, comme on a pu le voir, à provoquer chez un lapin des lésions d'amyloïde très nettes à l'aide du tartre stibié, nous avons voulu voir, si ce poison mis au contact direct des tissus donnerait naissance à une dégénérescence amyloïde.

EXPÉRIENCE I

Un lapin adulte vigoureux et en pleine santé est tué : on prélève aussitôt aseptiquement un fragment du foie dans sa partie centrale. Ce fragment est placé dans une solution aqueuse stérilisée à 1 pour cent de tartre stibié et y séjourne 36 heures. Ce fragment coupé et examiné par le procédé de Küssmaul montre une légère teinte lie de vin placée au voisinage de quelques veines sus-hépatiques. Cette coloration, très nette sur certaines coupes l'est beaucoup moins sur d'autres.

EXPÉRIENCE II

Un fragment de foie du même lapin séjourne 36 heures dans du sérum de cheval normal additionné de 1 0/0 de tartre stibié.

Les coupes histologiques examinées par le procédé de Kussmaul et de Kühne ne montrent ni dégénérescence amyloïde, ni dégénérescence hyaline qui pour certains auteurs serait le premier stade d'un même processus.

On le voit donc les résultats obtenus par ces deux expériences sont, il faut bien l'avouer, absolument négatifs.

Aussi actuellement la plupart des auteurs pensent que la substance amyloïde ne se forme pas dans les organes mêmes où elle se dépose. Du lieu où elle a pris naissance cette substance est transportée par les vaisseaux sanguins pour se déposer dans les espaces intercellulaires et achever ensuite sa transformation en amyloïde. En effet on remarque dans les organes dégénérés, que les cellules conservées et encore colorables présentent un aplatissement spécial, et qu'elles paraissent disparaître par étouffement graduel.

Les expériences de Czerny (1) sont en faveur de cette théorie. Ayant provoqué chez le chien, par l'essence de thérébentine et le nitrate d'argent, une suppuration chronique, suivie de dégéné-

1. *loc. cit.*

rescence amyloïde, il trouva, deux ou trois jours après l'injection, dans le pus et dans le sang de l'animal, de nombreux leucocytes présentant la réaction de l'amyloïde. Deux ou trois jours après l'ouverture de l'abcès, ces leucocytes disparurent : il en conclut que les leucocytes puisent dans les foyers purulents une certaine substance pour la transporter dans les organes où elle donne ensuite naissance à l'amyloïde.

Cette manière de voir a contre elle la rareté de la dégénérescence amyloïde du sang constatée par les auteurs. Krawkow (1) dans son travail expérimental ne l'a jamais rencontrée. Les traités actuels d'anatomie pathologique, notamment celui de Ziegler n'en parlent pas. Dans une récente revue générale (2) nous n'avons pas trouvé signalé le fait.

Aussi, nous a-t-il semblé intéressant de rechercher dans des cas avérés de cachexie consécutive à la tuberculose ou au cancer, les réactions colorantes des leucocytes en utilisant les principaux procédés que nous avons signalés précédemment.

Après le prélèvement du sang par piqure, et étalement sur lames, nous fixions les globules soit par la dessiccation prolongée, soit par un mélange d'alcool absolu et d'éther, soit par la dessiccation rapide à la platine chauffante, cette

1. *Loc. cit.* p.

2. Papillon (*Man. Med. Debove et Achard*) 1897 tom VII p. 338.

dernière méthode n'ayant comme inconvénient que celui d'altérer les globules rouges qui ne nous intéressaient pas.

Les réactifs employés ont été : l'iode, sous forme de gomme iodée ou de liquide de Gram : le violet de méthyle, avec ou sans action de l'acide acétique : le violet de gentiane, la safranine, le vert de méthyle, l'éosine avec potasse caustique (Procédé de Balzer). Enfin parfois nous avons utilisé le procédé de Kühne pour la recherche de la dégénérescence hyaline.

OBSERVATION I

Chondrosarcome du sein généralisé.

D..., 45 ans, hôpital de la Charité (salle Andral, n° 17).

Fixation par dessiccation prolongée (2 mois 1/2).

Examen. — Par la gomme iodée. Les leucocytes sont colorés, soit en rose pâle uniforme, soit les noyaux seuls de cette couleur.

Numération globulaire. (App. de Hayem).

Globules rouges. . . . 5.487.000

Leucocy 25.000

OBSERVATION II

Cachexie cancéreuse.

P. A...., 67 ans. hôpital de la Charité (salle Andral, n° 7).

Cancroïde de la paupière inférieure droite datant de trois ans. Ablation. Adénopathies médiastines, broncho-pneumonie.

Examen. — 20 février 1900. On n'a que des résultats négatifs par l'emploi de la *gomme iodée*, du *violet de gentiane*, du *vert de méthyle*.

Leucocytose très marquée.

OBSERVATION III

Tuberculose pulmonaire.

D... Amélie, 24 ans, n° 19 salle Andral.

Tuberculose au deuxième degré au sommet droit, premier degré à gauche.

Fièvre d'intensité moyenne. Le foie mesure 16 centimètres sur la ligne axillaire.

La rate mesure 8 centim.

Pas de troubles digestifs, pas de diarrhée. Pas d'albumine.

Examen. — 12 février 1900.

Résultat négatif par le *liquide iodo-ioduré*.

En employant le *violet de méthyle*, on voit que la plupart des leucocytes montrent comme à l'état nor-

mal des noyaux violets avec un protoplasma presque incolore, mais certains ont des noyaux tuméfiés, à contours indécis, de coloration vineuse, le protoplasma étant légèrement coloré rouge lie de vin.

OBSERVATION IV

Tuberculose pulmonaire et laryngée.

Champ... Louis, 39 ans, hôpital de la Charité (Salle Louis, n° 30).

Tuberculose laryngée. Cavernes aux deux sommets, maximum des lésions en arrière et à gauche.

Examen. — 16 février 1900.

Résultat négatif par le *liquide iodo-ioduré* et la méthode de *l'éosine avec potasse caustique*.

Le *violet de méthyle* colore nettement en rouge pâle les noyaux de beaucoup de leucocytes.

Pas de leucocytose.

OBSERVATION V

Tuberculose pulmonaire et ganglionnaire.

G... Jules 18 ans (salle Louis n° 14). Fistule ganglionnaire de la région sous-maxillaire gauche datant de l'âge de 15 ans. Tuberculose pulmonaire au troisième degré des deux sommets. Température = 38°, 5

Pâleur. Cachexie très avancée. Appétit diminué. Diarrhée profuse datant de un mois. Pas de ballonnement abdominal, pas d'ascite ni de douleur à la percussion.

Le foie mesure 15 centimètres. La rate n'est pas augmentée de volume. Les urines sont claires, de quantité moyenne et non albumineuses.

Examen. — Le *violet de méthyle* montre quelques leucocytes à noyaux franchement rouge vineux ; d'autres plus nombreux n'ont pas de noyaux colorés d'une façon aussi typique, mais le protoplasma qui les environne est teinté légèrement en lie de vin.

Les leucocytes restent incolores après action de la *gomme iodée* ou de la *safranine*.

OBSERVATION VI

Tuberculose pulmonaire.

B... Clotilde, 31 ans, salle Andral, n° 21.

Tuberculose au troisième degré à gauche, au deuxième degré à droite.

Cachexie avancée. Fièvre hectique.

Appétit conservé. Pas de diarrhée.

La rate n'est pas grosse. Le foie mesure 11 centimètres.

Pas d'albumine dans les urines.

Examen. — 12 février 1900.

On échoue dans la recherche de la dégénérescence amyloïde par le procédé de l'*iode* et par la *safranine*.

Par le *violet de méthyle* résultats analogues à ceux de l'observation III, mais moins de leucocytes lie de vin.

La recherche de la dégénérescence hyaline par le *kristal-violet* et la *fluorescine* est négatif.

Leucocytose moyenne.

OBSERVATION VII

Tuberculose pulmonaire et laryngée.

Aug.. Jules, 34 ans. Salle Louis, n° 15.

Cavernes aux deux sommets.

Lésions tuberculeuses du larynx. Voix éructante, dyspnée.

Grandes oscillations thermiques. Diarrhée assez fréquente.

Urines abondantes mais assez colorées ne renfermant ni albumine ni sucre.

Le foie mesure 17 centimètres, douloureux à la percussion.

Examen. — Rien par *l'iode*.

Par la *safranine* les noyaux des leucocytes sont légèrement orange.

Par le *violet de méthyle* beaucoup de leucocytes ont une coloration lie de vin de leurs noyaux. Leur protoplasma n'est pas coloré.

Autopsie. — Pratiquée le 24 février 1900.

Divers organes ne montrent pas à l'œil nu les lésions de la dégénérescence amyloïde. Pas d'examen histologique.

OBSERVATION VIII

Coxalgie suppurée. Tuberculose pulmonaire et péritonéale.

F. Mey..., 31 ans, salle Louis, n° 18.

Coxalgie gauche datant de trois ans; fistuleuse depuis un an et demi.

Lésions pulmonaires du deuxième degré.

Entèrite tuberculeuse. Péritonite. Ascite.

Le foie mesure 16 centimètres. La rate 8 centimètres.

Par 24 heures un litre et demi d'urines, bouillon de bœuf, renfermant un peu d'albumine.

Examen. — 16 février 1900. — Rien par *la gomme iodée* et *la safranine*.

Par le violet de méthyle de nombreux leucocytes ont leurs noyaux rose pâle ou rouge grenat.

On examine le lendemain le pus de la coxalgie.

La safranine et *l'iode* ne donnent pas de résultats.

Le *violet de méthyle* colore les globules dégénérés entièrement en rose pâle; les autres ont un protoplasma incolore et leurs noyaux présentent divers stades de coloration allant du violet au rose.

Le malade succombe quelques jours après et l'autopsie est pratiquée 24 heures après la mort.

Autopsie. — Rien de bien net à l'œil nu, au point de vue de la dégénérescence amyloïde. Le foie toutefois est notablement augmenté de volume, sa consistance est ferme, plutôt dure. Un fragment est enlevé

pour examen histologique ainsi qu'un morceau de la rate.

Examen histologique. — Praticqué le 19 mars, l'examen du foie montre des blocs de substance colorée en rose par le violet de méthyle et suivant le trajet des petits vaisseaux. Des granulations plus petites semblent remplir les espaces inter-cellulaires.

La rate mal incluse dans le collodion n'a donné lieu qu'à des coupes mauvaises.

Il résulte des faits précédents que dans aucun cas, les leucocytes n'ont montré par le procédé de l'iode, soit dans leurs noyaux, soit dans leur protoplasma, la dégénérescence amyloïde: ceci semble assez singulier, non pas en ce qui concerne l'amyloïde mais parce que certains auteurs ont décelé la présence de glycogène dans le sang; et l'on sait que le glycogène prend par l'iode la même coloration que l'amyloïde. C'est ainsi que Kaufmann (1) a trouvé le glycogène dans le sang des animaux normaux et surtout des animaux diabétiques, confirmant ainsi les recherches de G. Salmon (1877). Huppert et Czerny (2) ont montré que l'examen chimique faisait constater dans le sang et dans le pus, la présence de glycogène, surtout chez le chien, et que ce glycogène, plus abondant chez les

1. *Soc. de biologie*, 9 mars 1875.

2. *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, XVIII, p. 144.

animaux nourris par le lait, existait en faible quantité chez les herbivores.

Tout ce que l'on peut conclure de nos observations, c'est que le glycogène, s'il existe dans le sang n'est pas inclu dans les leucocytes (1) : notons que dans l'observation VIII il n'existait pas dans le pus de leucocytes colorés par l'iode.

Nous avons dit que l'absence de réaction iodée des leucocytes n'avait rien de très étonnant et ne pouvait à elle seule faire conclure à l'absence de dégénérescence amyloïde.

En effet, Krawkow (2) est d'avis que les couleurs d'aniline donnent des réactions plus constantes que l'iode, que la réaction iodée réussit surtout sur les préparations d'amyloïde arrivé à un stade avancé, enfin que cette réaction iodée manque même parfois dans l'amyloïde humaine (3).

Nous avons également constaté dans les faits que nous rapportons, que certaines couleurs d'aniline (safranine, vert de méthyle, éosine, violet de gentiane) avaient constamment donné des résultats négatifs. Nous n'avons pas attaché grande importance à ce fait, considérant que les produits énumérés sont des réactifs

1. Dans ses recherches, Hoppe-Seyler n'a pas constaté de glycogène dans le sang.

2. *loc. cit.*, p. 116.

3. Hanseman. *Ctbl. f. Alleg. Path. u. patholog. Anatom.* 1893 p. 855.

un peu inconstants de la dégénérescence que nous étudions.

Reste donc les résultats obtenus à l'aide du *violet de méthyle* : très souvent nous avons pu voir les noyaux de certains leucocytes présentant des nuances de teintes se rapprochant de la coloration donnée comme caractéristique de la dégénérescence amyloïde. Nous avons remarqué même, ce que nous n'avons point noté dans nos observations, que ce sont les leucocytes mono-nucléaires qui présentaient le plus fréquemment cette coloration.

Rarement le protoplasma des globules blancs était teinté : cependant les observations I, III, V, VI, font exception à la règle.

Somme toute, nous ne croyons pas que ces résultats partiels, obtenus par le seul violet de méthyle puissent faire affirmer l'existence de transformation amyloïde des leucocytes. Toutefois, nous ne pouvons conclure de ces mêmes faits que les globules blancs ne renferment pas de particules amyloïdes, étant donné que Grigorjeff (1) affirme d'après les expériences faites sur la résorption de la matière amyloïde, que les très petites particules de cette matière perdent leur réaction caractéristique non seulement par l'iode, mais encore par le violet de méthyle, pour des raisons que nous aurons à discuter plus loin.

1. *Loc. cit.*

Il existe encore une troisième théorie pathogénique, d'après laquelle certains auteurs admettent également le siège intercellulaire de la dégénérescence amyloïde, mais pensent que celle-ci n'est pas chariée par le sang. Elle se formerait dans les organes mêmes où on l'observe, soit par la transformation d'une albumine préexistante dans les tissus (Cohnheim), soit à la faveur d'une dégénérescence cellulaire spéciale, le produit de cette dernière, au lieu de rester dans les cellules s'accumulant autour d'elles, (Maximow).

Une autre théorie de l'infiltration amyloïde, fait considérer le dépôt de cette substance dans les organes comme dépendant d'une destruction leucocytaire spéciale. Cette théorie toute récente que l'on trouve dans le travail de Schepilewsky (1) est en rapport avec les données étiologiques de la dégénérescence amyloïde et fait comprendre pourquoi on observe le plus souvent cette dégénérescence dans les cas de suppuration et dans les diverses cachexies.

Petrone (2) est l'auteur d'expériences très curieuses tendant à faire considérer l'amyloïde comme étant l'effet d'une continuelle et lente infiltration de pigments hématiques dans les tissus, ce dernier pigment subissant à leur contact une transformation spéciale. Cet auteur se

1. *Centralb. fur. bakteriologie*. 1899, V. XXV. n° 24.

2. *Loc. cit.* p. 689.

base sur ce fait que dans les infractus hémorrhagiques on rencontre fréquemment la coloration que l'on dit particulière à la substance amyloïde. De plus, ayant soumis à la congélation le sang d'un lapin pour obtenir l'hématolyse globulaire et l'effusion de l'hémoglobine dans le sérum, il a vu qu'un séjour de vingt-quatre heures d'organes animaux dans ce liquide faisait prendre à certaines parties des préparations les mêmes colorations caractéristiques de l'amyloïde et cela surtout à la périphérie des fragments où l'on comprend aisément que le sérum avait pu mieux s'infiltrer. Enfin, ayant provoqué sur des animaux de vastes brûlures, dont on connaît le pouvoir hématolytique, le même auteur a encore pu constater dans certains organes la coloration de la substance amyloïde.

La théorie de Petrone est assez séduisante, mais nous pensons que les expériences de cet auteur ne sont pas absolument concluantes pour les raisons que nous exposerons plus loin au sujet de la valeur des dégénérescences amyloïdes expérimentales. Elles sembleraient cependant pouvoir s'appuyer sur certains faits de pathologie humaine, qui sans avoir la précision d'une expérience de laboratoire, doivent cependant être pris en considération. Citons parmi ces faits une observation récente de Lefas (1)

1. *Archiv. Gén. de Méd.* Mars 1900.

dans laquelle il s'agissait d'une malade atteinte de cachexie palustre et dans le sang de laquelle on ne rencontrait pas de leucocytes pigmentaires. A l'autopsie on trouva des lésions d'amyloïde très accusées du foie, de la rate, des reins, (vérifiés par l'examen histologique) et peut-être même du cœur.

Nous avons terminé notre travail lorsque nous avons eu connaissance du mémoire tout récent d'Obrzut (1). Le professeur de Léopol n'ayant pu obtenir les mêmes résultats que Pétrone en ce qui concerne la coloration des infractus pulmonaires par exemple, expose une théorie nouvelle de la pathogénie de la dégénérescence amyloïde. Pour cet auteur il s'agit d'une métamorphose directe des globules rouges demandant pour se produire la réunion de plusieurs facteurs qui sont, leur immobilisation après élimination en dehors du torrent circulatoire, un état visqueux spécial permettant leur fusion, « des épanchements sanguins, une coagulation non achevée simultanée ou préalable, l'état filamenteux et irrégulier de la surface des masses amyloïdes en croissance, et enfin l'agent toxique et spécifique qui détermine la nature de la substance issue des globules rouges ».

Voilà bien des facteurs qu'il semble difficile de réunir. Toutefois l'auteur les a rencontrés très

1. *Loc. cit.*

fréquemment dans une statistique qui porte sur plus de cent cas.

« La rate hyperhémiee, dans un stade pas trop
« avancé de la dégénérescence, est très propre à
« nos rachitiques. La plupart du temps le conte-
« nu des vaisseaux sanguins et des vastes sinus,
« remplis de sang, de même le contenu des ca-
« naux sanguins creusés en divers sens dans
« les foyers amyloïdes, se distinguent par leur
« coloration, ainsi que par d'autres qualités
« microscopiques, d'une façon si claire que la
« confusion des éléments est impossible. Dans
« les masses amyloïdes plus vastes on distingue
« des canaux et des canalicules tellement étroits
« qu'ils ne contiennent qu'une seule rangée de
« globules rouges. Ceux-ci, quelquefois apla-
« tis de deux côtés, malgré leur contact immé-
« diat avec la substance amyloïde sont telle-
« ment différents de celle-ci qu'au premier
« coup d'œil on pourrait écarter toute idée
« d'une transformation quelconque des globu-
« les sanguins en une substance tellement diffé-
« rente.

« Et pourtant, à l'examen plus approfondi,
« plus continu et surtout plus libre de tout parti
« pris, cette idée commence à être moins étran-
« ge. Dans les cas communs de rate amyloïde
« on ne constate ordinairement qu'une simple
« juxtaposition des globules rouges contre les
« masses amyloïdes. Il en est autrement en

« beaucoup d'endroits pour certaines rates où,
« par suite d'une dégénérescence plus ou moins
« nuancée, surviennent des troubles circulatoi-
« res parfois très marqués. Des capillaires de-
« viennent de vastes sinus sanguins, il se forme
« de véritables foyers hémorrhagiques au sang
« liquide ou coagulé. Les foyers fibrineux dans
« diverses parties des rates dégénérées et hy-
« perhémisées sont un phénomène fréquent. La
« circulation dans ces sinus sanguins est néces-
« sairement très ralentie, des stases complètes,
« au moins passagères, ont lieu sans doute. C'est
« justement dans ces rates que les masses amy-
« loïdes se présentent sous un aspect peu com-
« mun et que je viens de qualifier d'atypi-
« què » (1).

Telles sont les constatations faites par Obrzut, mais quant au mode d'engendrer la substance amyloïde il ne semble pas unique.

Dans certains cas les globules rouges se transforment directement et on constate dans les blocs de substance amyloïde « des cercles absolument égaux correspondant exactement au contour des globules rouges renfermés au début dans le segment ». Dans d'autres cas au contraire, le phénomène est précédé d'une désagrégation plus ou moins profonde de ces globules.

Le même auteur établit un degré de parenté

1. *Lbč. cit.*, p. 208.

intime entre la fibrine et la substance amyloïde, rapport déjà admis par Friedreich et Gürgens. Obrzut s'appuie surtout pour étayer sa théorie sur la présence possible de blocs amyloïdes situés en pleins foyers hémorrhagiques. Nous avons nous-même remarqué l'assez grande fréquence de ces blocs dans les coupes de rate amyloïde.

Tels sont les faits observés par Obrzut ; ils se rapprochent assez sensiblement de ceux publiés par Petrone qui rencontra la dégénérescence amyloïde au niveau des infarctus hémorrhagiques et après avoir déterminé de vastes brûlures cutanées dont on connaît le pouvoir hémolytique. Les uns comme les autres montrent que c'est dans les foyers où la destruction globulaire a été plus intense que ce décèle de préférence la substance amyloïde. Les faits que nous avons rapportés dans le compte rendu de nos expériences personnelles montrent que dans des ulcérations hémorrhagiques dues à l'action du tartre stibié nous avons rencontré aussi cette même dégénérescence.

En résumé, en ce qui concerne la pathogénie de la dégénérescence amyloïde spontanée (humaine ou animale) nous pensons qu'il s'agit bien d'une infiltration et non d'une dégénérescence proprement dite, et que cette dernière a probablement une origine hématique sans que l'on puisse dire pour cela que la substance amyloïde soit transportée par les leucocytes,

du moins à l'état de transformation complète.

Enfin pour terminer ce chapitre citons les paroles du Professeur de Léopol : « Il y a encore bien des détails qui échappent à notre méthode d'investigation, mais pour lointaine qu'elle paraisse, la provenance de la substance amyloïde des globules rouges du sang n'en est pas moins évidente.

CHAPITRE III

Etude critique de la dégénérescence amyloïde expérimentale.

Au précédent chapitre, nous avons énuméré les caractères de la dégénérescence amyloïde spontanée. Il nous faut maintenant examiner si les lésions amyloïdes expérimentales présentent des caractères analogues.

Dans les travaux expérimentaux on est frappé de ce fait, que les organes sur les coupes histologiques desquels on constate la réaction de l'amyloïde, n'offrent aucunement les caractères macroscopiques de la dégénérescence spontanée : ils ne sont pas augmentés de volume, leur consistance est normale, parfois même elle semble diminuée. L'aspect de la coupe ne montre pas cette couleur brillante et cirreuse si caractéristique pour les anciens auteurs. En présence de ces faits Kyber (cité par Krawkow) en arrive à conclure que la substance amyloïde doit avoir dans les tissus vivants, une consistance plus molle que dans les cadavres : la dureté et l'aspect brillant, l'insolubilité dans l'alcool de l'amyloïde humaine serait due (Pachutine) à des phénomènes cadavériques.

L'aspect microscopique des coupes de dégénérescence expérimentale ne présente pas non plus le même aspect que chez l'homme. C'est ainsi que les vaisseaux loin d'être frappés d'une façon élective sont souvent respectés. Les éléments cellulaires se colorent bien, et n'était, l'emploi des réactifs colorants spéciaux il serait impossible même à l'observateur le plus exercé de soupçonner l'existence de lésions amyloïdes.

Ainsi dans les expériences de Krawkow la pulpe de la rate était la partie la plus dégénérée, alors que les follicules de Malpighi étaient presque entièrement indemmes. On voyait de plus des sortes de cellules géantes en voie de dégénérescence ainsi que des cellules étoilées également dégénérées : il est vrai que dans le foie, le rein et l'intestin la dégénérescence occupait principalement les capillaires.

Dans les expériences de Petrone les résultats microscopiques étaient analogues.

De plus les divers auteurs ont fait la remarque suivante, qui n'est pas sans importance, à savoir que la dégénérescence qu'ils produisaient se montrait plus évidente et plus étendue sur les coupes d'organes frais, ou rapidement durcis dans l'alcool absolu et le formol. Au contraire le séjour dans le liquide de Muller, le séjour prolongé dans l'alcool faible, les manipulations nécessaires aux inclusions, ne donnaient que des préparations peu nettes au point de vue de

l'amyloïde, ce qui diffère totalement de ce que l'on observe dans les organes humains qui conservés par les différents procédés donnent toujours des résultats comparables.

Krawkow dans un autre travail que celui précédemment cité (1) insiste sur la solubilité de la substance amyloïde dans l'eau, l'alcool et l'éther pour expliquer comment il se fait que les préparations ne donnent pas toujours les réactions caractéristiques. Le même auteur faisant une macération d'un foie amyloïde expérimental dans l'alcool ordinaire, filtre et fait évaporer : il obtient par le violet de méthyle les couleurs caractéristiques de l'amyloïde.

En présence de ces faits, il convient de se demander s'il n'existe pas des causes d'erreur relatives à l'emploi des réactifs colorants de l'amyloïde.

En ce qui concerne l'iode, on sait que cette substance colore d'une façon analogue le glycogène : or, ce dernier pouvant se rencontrer dans un grand nombre de tissus les résultats obtenus sont sujets à caution, bien que l'addition d'une solution d'acide sulfurique étendu ne donne pas avec le glycogène une coloration bleu-verdâtre. Mais d'après Virchow (2) cette seconde réaction en présence de l'acide n'est pas constante et dépendrait d'après lui de la quan-

1. *Vratch* N° 23, 1894.

2. *Path. cellulaire*, 1865, 289.

tité de substance azotée mêlée à la substance amyloïde. De plus la réaction iodée réussit surtout dans les cas d'amyloïde parvenus à un stade avancé et par ce fait elle peut manquer même dans les autopsies humaines. Krawkow se relie à la même opinion.

Les couleurs d'aniline, notamment le violet de méthyle semblent donner des résultats plus constants et plus sensibles.

La sensibilité en tant que réactif constitue à notre avis la difficulté que l'on éprouve d'interpréter les résultats obtenus. Nous n'en voulons pour preuve que les difficultés que nous avons rencontrées dans l'interprétation de l'examen du sang des malades que nous avons observés. Certes la coloration des leucocytes n'était pas uniforme et tandis que les uns présentaient une coloration franchement violette, d'autres à côté tiraient fortement sur le rouge et même le rouge rosé. Nous aurions peut-être différemment interprété nos expériences si nous n'avions fait les constatations suivantes. Il est tout d'abord nécessaire que la coupe ou les froties présentent un degré de coloration voulu pour que la teinte rouge rosée de l'amyloïde apparaisse, il est même préférable que les coupes soient un peu surcolorées. Virchow (1) avait depuis longtemps observé que le degré de concentration des réactifs avait une grande importance.

1. *Loc. cit.*

En second lieu, il convient d'examiner sans retard les préparations immergées dans un milieu liquide (eau, glycérine, acétate d'ammoniaque à 1/2). Si en effet on laisse la préparation se dessécher à l'air libre ou qu'on la dessèche sur la platine chauffante, les parties colorées en rouge s'effacent fréquemment.

Enfin il y a un rapport direct entre les colorations obtenues, suivant le degré d'épaisseur des coupes : si l'on examine une coupe légèrement oblique on observe une coloration rougeâtre des éléments de la région moyenne de la préparation alors que dans les régions extrêmes la teinte caractéristique n'apparaît pas.

En dernier lieu, il existe des causes d'erreur qui ont été exposées récemment par Lefas (1). Cet auteur a observé qu'en mélangeant du glycogène pur à une solution de violet de méthyle on observait certains amas de la substance coloré en rouge ; en employant le glycose en cristaux ce fait s'observe encore plus fréquemment. Or, comme il est démontré actuellement qu'une grande partie du glycogène renfermé dans les tissus, se transforme en glycose après la mort on comprend aisément l'erreur à laquelle on est exposé.

Pour finir signalons le fait suivant : la coloration donnée à l'amyloïde par le violet d'aniline

1. *Soc. biol.*, 27 Mai 1899.

est également fonction de l'éclairage : en employant l'éclairage Abbe sur des coupes de tissu normaux, on constate souvent une coloration tirant vers le rouge alors qu'en employant un diaphragme ordinaire ces mêmes tissus étaient teints en violet.

Tout ce qui précède nous amène à conclure que la teinte donnée à l'amyloïde par les colorants d'aniline serait beaucoup plus vraisemblablement due à une densité spéciale des tissus qu'à une réaction micro-chimique vraie.

L'énumération de toutes les causes d'erreur, dues aux réactifs de l'amyloïde explique comment Pétrone ayant sacrifié un lapin jeune et en pleine santé trouva une dégénérescence amyloïde. Ayant coloré les coupes faites sur les organes de ce lapin dans divers réactifs, il put observer sur l'une d'elles (il s'agissait d'un rein) traitée par le violet de méthyle, les épithéliums de plusieurs canaux de la substance médullaire et des parois de quelques artères présentant une coloration rouge rosé.

Il est impossible en présence de tels faits de ne pas se demander si dans l'étude de l'amyloïde expérimentale de nombreuses erreurs d'interprétation dues aux réactifs employés n'ont pas faussé les résultats et par là même les conclusions des auteurs. Cela expliquerait les différences que nous signalions au début de ce chapitre entre l'infiltration amyloïde humaine

et l'infiltration expérimentale : cela expliquerait également comment on a pu produire cette dernière à l'aide des substances les plus disparates et les plus variées : ce serait aussi en changeant la densité des tissus qui y séjournent, que s'expliquerait la prétendue solubilité de la matière amyloïde dans l'alcool faible, l'éther, le liquide de Muller, etc... Enfin tout ce qui précède explique bien pourquoi le protoplasma des leucocytes transformés en globules de pus (voir observ. VIII) donnent la coloration de l'amyloïde alors que le protoplasma des leucocytes du sang ne la présentent pas ou d'une façon exceptionnelle et très douteuse.

CONCLUSIONS

I. — La dégénérescence amyloïde a une pathogénie encore incertaine : elle semble due à des phénomènes hématolytiques.

II. — Les leucocytes ne paraissent pas être les agents de transport de la substance amyloïde.

III. — Au point de vue topographique et chimique la dégénérescence amyloïde est une infiltration albuminoïde et présente une grande analogie avec la dégénérescence hyaline.

IV. — Les réactifs actuels employés en histologie pour la décélér, exposent à un certain nombre d'erreurs : aussi tout en en faisant usage doit-on attacher une grande importance aux caractères histologiques de la dégénérescence amyloïde.

V. — Des résultats actuellement obtenus par l'expérimentation, il semble ressortir que dans la grande majorité des cas les auteurs ne se sont pas trouvés en présence de la dégénérescence amyloïde vraie.

Vu par le président de la thèse
POTAIN

Vu par le Doyen,
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
GRÉARD

BIBLIOGRAPHIE

- Birch-Hirschfeld.** — Lehrb. d. patholog. anatom. I, 1882.
- Bouchard et Charrin.** — Société de biologie, 13 octobre 1888.
- Condorelli-Mangori.** — Atti dell' Accademia Gioenia di Catania, vol. VI, 4^e série.
- Cornil.** — Archives de physiologie, 1875, p. 674.
- Cornil et Ranvier.** — Histologie pathologique, T. II, 1884.
- Coyne.** — Traité élémentaire d'anatomie pathologique, 1894.
- Czerny.** — Archiv. f. experim. Path. u. pharm. 31 B. 1893, p. 209.
- Davidsohn.** — Archiv. für. path. anatom. CL, I.
- Friesch.** — Sitzungsber. d. Wien, Akadem LXXVI, B. III, Juli 1877, p. 109.
- Gianturco.** — Giornale dell'Associazione di Napoli, 1892, n° 4.
- Grigorjeff.** — Ziegler's Beiträge z. path. anatom., XVIII, p. 37.
- Hanseman.** — Ctbl. f. Alleg. Path. u. patholog. anatom., 1893, p. 855.
- Huppert et Czerny.** — Zeitsch. f. physiolog. Chemie XVIII, p. 144.
- Kaufmann.** — Société de biologie, 9 mars 1875.
- Kekulé.** — Virch. arch. Bd. XVI, 1859, p. 50.

- Krawkow.** — Archives de médecine expérimentale, n. 1 janv. 1896, p. 106 et n. 2, mars 1896, p. 244.
- Krawkow.** — Vrach, n. 23, 1894.
- Kühne.** — Virchow's archives, 1865.
- Lambeling.** — Société de Biologie, 1888
- Lefas.** — Société de Biologie, 27 mai 1899.
- Lefas.** — Archives générales de Médecine, mars 1900.
- Leyden.** — Soc. de Méd. interne de Berlin, 1887.
- Lubarsch.** — Arch. f. path. Anat. CL, 3.
- Maximoff.** — Archives Russes de Pathologie, janv. 1896.
- Nowak.** — Arch. f. path. Anat. CLII, 1.
- Obrzut.** — Archives de Médecine Expérimentale e, d'Anatomie Pathologique, mars 1900, n° 2, p. 203.
- Papillon.** — Manuel de Médecine Debove et Achard, 1897, T. II.
- Petrone.** — Archives de Médecine expérimentale, n° 5, sept. 1898, p. 682.
- Rokytansky.** — Handbuch. der. Path. Anat. T. III, 1842.
- Sczegolew.** — Archives Russes de Pathologie, avril 1896.
- Schepilewsky.** — Centralblatt für Bakteriologie, 1899, V, XXV, n° 24, p. 849.
- Schmidt.** — Annl. der Ch. u Pharma, Bd CX, 1859.
- Virchow.** — Pathologie cellulaire, 1865.
- Wickmann.** — Ziegler's Beiträge zur path. Anatom. und. zur Alleg. Path. 1893, T. XIII.
- Ziegler.** — Anatomie Pathologique 6^e éd. Allemande 1899.

